

STN Karlsruhe

L4 ANSWER 1 OF 1 WPIDS COPYRIGHT 2006 THE THOMSON CORP on STN
AB DE 10036516 A UPAB: 20020418

NOVELTY - Preparation of (R)- or (S)-6,8-dihydroxyoctanoic acid esters (I) involves asymmetric hydrogenation of the corresponding 8-hydroxy-6-oxo-octanoic acid esters (II). (II) and 7,8-epoxy-6-oxo-octanoic acid esters (III) are new compounds.

DETAILED DESCRIPTION - Preparation of (R)- or (S)-6,8-dihydroxyoctanoic acid esters (I), of formula (R)-(I) or (S)-(I) respectively, involves asymmetric hydrogenation of the corresponding 8-hydroxy-6-oxo-octanoic acid esters of formula (II).

R1 = 1-20C alkyl, 3-12C cycloalkyl, 7-12C aralkyl or mono- or bicyclic aryl.

INDEPENDENT CLAIMS are included for:

(1) (II) and 7,8-epoxy-6-oxo-octanoic acid esters of formula (III) as new compounds; and

(2) preparation of (R)-(+)- or (S)-(-)- alpha -lipoic acid (IV), of formula (R)-(IV) or (S)-(IV) respectively, by preparing (S)-(I) or (R)-(I) respectively from (II) as described above, then reacting in organic solution with a sulfonic acid chloride in presence of a tertiary nitrogen base, reacting the obtained bis-sulfonic acid ester in a polar solvent with sulfur and an alkali metal sulfide to give an ester of (IV); and optionally converting the ester into the free acid (IV).

ACTIVITY - Antiinflammatory; Antipyretic; Analgesic; Antidiabetic; Neuroprotective; Virucide; Anti-HIV.

MECHANISM OF ACTION - Coenzyme in oxidative decarboxylation of alpha -ketocarboxylic acids.

USE - (I) are intermediates for (IV); and (II) and (III) are intermediates for (I). (IV) Is a coenzyme in the oxidative decarboxylation of alpha -ketocarboxylic acids (e.g. pyruvic acid), and is useful as an antiphlogistic, antinociceptive (analgesic) and cytoprotective agent or in the treatment of diabetic polyneuropathy or diseases caused by HIV-1 or HTLV-IIIIB viruses. In particular (R)-(IV) has predominantly antiphlogistic activity and (S)-(IV) predominantly antinociceptive activity.

ADVANTAGE - Both the (R)- and (S)-enantiomers of (I) can be prepared in high chemical and optical space-time yield from inexpensive starting materials. A route to pure enantiomers of (IV) without the need for an optical resolution stage is provided. Typically (R)- or (S)-(I) and (R)- or (S)-IV can be prepared in an optical yield of 90-99%.
Dwg.0/0

This Page Blank (uspto)



19 BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENT- UND
MARKENAMT

12 Offenlegungsschrift
10 DE 100 36 516 A 1

21 Aktenzeichen: 100 36 516.7
22 Anmeldetag: 27. 7. 2000
43 Offenlegungstag: 7. 2. 2002

51 Int. Cl. 7:
C 07 D 303/16
C 07 D 339/04
C 07 C 69/716
C 07 C 67/31
C 07 C 69/67
// C07M 7:00, C07D
521/00

DE 100 36 516 A 1

71 Anmelder:
ASTA MEDICA AG, 01277 Dresden, DE
78 Vertreter:
WUESTHOFF & WUESTHOFF Patent- und
Rechtsanwälte, 81541 München

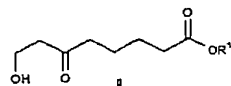
72 Erfinder:
Gewald, Rainer, Dr., 01217 Dresden, DE
56 Für die Beurteilung der Patentfähigkeit in Betracht
zu ziehende Druckschriften:
DE 36 29 116 A1
EP 04 70 756 A2

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

- 54 Verfahren zur Herstellung von enantiomerenreinen 6,8-Dihydroxyoctansäureestern durch asymmetrische katalytische Hydrierung
57 Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I



in der R¹ eine C₁-C₂₀-Alkylgruppe, C₃-C₁₂-Cycloalkylgruppe, C₇-C₁₂-Aralkylgruppe oder eine ein- oder zweikernige Arylgruppe bedeutet, bei dem man ein Keton der Formel II



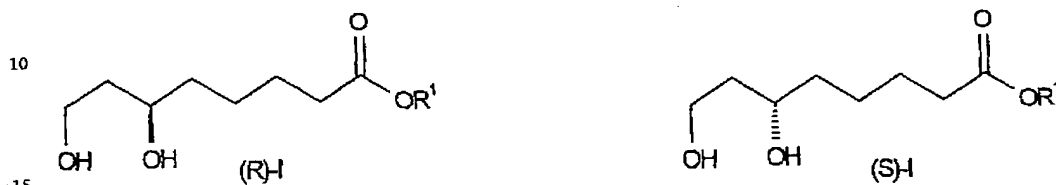
worin R¹ die obige Bedeutung hat, asymmetrisch hydriert.

DE 100 36 516 A 1

Beschreibung

Technisches Gebiet

- 5 [0001] Die vorliegende Erfindung betrifft ein neues Verfahren zur Herstellung von enantiomerenreinen 6,8-Dihydroxyoctansäureestern der allgemeinen Formel I, wobei R¹ eine C₁-C₂₀-Alkylgruppe, C₃-C₁₂-Cycloalkylgruppe, C₇-C₁₂-Aralkylgruppe oder eine ein- oder zweikernige Arylgruppe bedeutet.



- [0002] Des weiteren betrifft die Erfindung neue Verbindungen der Formeln II und III, die als Ausgangsverbindungen bzw. Zwischenprodukte bei der Synthese der Verbindungen (R)-I und (S)-I Verwendung finden.



Stand der Technik

- 30 [0003] Die Verbindungen (R)-I und (S)-I sind bekannt. Beide dienen vornehmlich als Zwischenprodukte für die Synthese von enantiomerenreiner α -Liponsäure der Formel IV und ihrer Derivate. α -Liponsäure ist 1,2-Dithiolan-3-pentansäure (Thioctsäure).



- [0004] Das (R)-Enantiomer der α -Liponsäure (R)-(+)-IV ist ein Naturstoff, der in geringen Konzentrationen in praktisch allen tierischen und pflanzlichen Zellen vorkommt. Als Coenzym bei der oxidativen Decarboxylierung von α -Ketocarbonsäuren (z. B. Brenztraubensäure) ist α -Liponsäure von essentieller Bedeutung. α -Liponsäure ist pharmakologisch wirksam und weist antiphlogistische und antinociceptive (analgetische) sowie zytoprotektive Eigenschaften auf. Eine wichtige medizinische Indikation der racemischen α -Liponsäure ist die Behandlung der diabetischen Polyneuropathie. Nach neueren Ergebnissen (A. Baur et al., Klin. Wochenschr. 1991, 69, 722; J. P. Merin et al., FEBS Lett. 1996, 394, 9) kann α -Liponsäure möglicherweise Bedeutung bei der Bekämpfung durch HIV-1- und HTLV IIIb-Viren bedingter Krankheiten erlangen.

- [0005] Bei den reinen optischen Isomeren der α -Liponsäure (R- und S-Form, d. h. (R)- α -Liponsäure und (S)- α -Liponsäure) ist im Gegensatz zu dem Racemat das (R)-Enantiomer vorwiegend antiphlogistisch und das (S)-Enantiomer vorwiegend antinociceptiv wirksam (EP 0 427 247, 08.11.90). Unterschiedliche pharmakokinetische Eigenschaften der beiden Enantiomere sind ebenfalls festgestellt worden (R. Hermann et al., Eur. J. Pharmaceut. Sci. 1996, 4, 167; G. Raddatz u. H. Bisswanger, J. Biotechnol. 1997, 58, 89; T. M. Hagen et al., FASEB J. 1999, 13, 411). Daher ist die Synthese der reinen Enantiomere von großer Wichtigkeit.

- [0006] Bekannte Herstellungsverfahren der enantiomerenreinen α -Liponsäuren umfassen die Razematspaltung der α -Liponsäure oder ihrer Vorstufen, asymmetrische Synthesen unter Einsatz chiraler Auxiliaren, "chiral pool"-Synthesen unter Verwendung von in der Natur vorkommender optisch aktiver Ausgangsverbindungen sowie mikrobielle Synthesen (Übersichtsartikel: J. S. Yadav et al., J. Sci. Ind. Res. 1990, 49, 400; sowie: E. Walton et al., J. Am. Chem. Soc. 1955, 77, 5144; D. S. Acker und W. J. Wayne, J. Am. Chem. Soc. 1957, 79, 6483; L. G. Chebotareva und A. M. Yurkevich, Khim.-Farm. Zh. 1980, 14, 92; A. S. Gopalan et al., Tetrahedron Lett. 1989, 5705; A. G. Tolstikov et al., Bioorg. Khim. 1990, 16, 1670; L. Dasaradhi et al., J. Chem. Soc., Chem. Commun. 1990, 729; A. S. Gopalan et al., J. Chem. Soc., Chem. Commun. 1990, 1897; EP 0 487 986 A2, 14. 11. 91; R. Bloch et al., Tetrahedron 1992, 48, 453; B. Adger et al., J. Chem. Soc., Chem. Commun. 1995, 1563; DE-OS 195 33 881.1, 13. 09. 95; DE-OS 195 33 882.1, 13. 09. 95; Y. R. Santosh Laxmi und D. S. Iyengar, Synthesis, 1996, 594; M. Bezbaruha et al., 1996, 1289; N. W. Fadnavis et al., Tetrahedron: Asymmetry 1997, 8, 337; N. W. Fadnavis et al., Tetrahedron: Asymmetry 1998, 9, 4109; S. Lee u. Y. Ahn, J. Korean Chem. Soc. 1999, 43, 128).

[0007] Davon stellt die Razematspaltung über die Bildung von diastereomeren Salzen der α -Liponsäure mit optisch aktivem α -Methylbenzylamin (DE-OS 41 37 773.7, 16. 11. 91 und DE-OS 44 27 079.8, 30. 07. 94) die bisher wirtschaftlichste Variante dar. Da die Razemattrennung erst auf der letzten Stufe der Synthesesequenz erfolgt, sind jedoch keine hohen Ausbeuten zu erzielen.

[0008] Die bekannten chemokatalytischen asymmetrischen Verfahren zur Herstellung von enantiomerenreiner α -Liponsäure (DE-OS 36 29 116.1, 27. 08. 86; DE-OS 197 09 069.1, 06. 03. 97; R. Zimmer et al., Tetrahedron: Asymmetry 2000, 11, 879) sind wegen der hohen Kosten der Ausgangsverbindungen unwirtschaftlich.

[0009] Aufgabe der Erfindung ist es deshalb, wahlweise die zu beiden Enantiomeren der α -Liponsäure führenden 6,8-Dihydroxyoctansäureester (R)-I und (S)-I in hoher chemischer und optischer Raum-Zeit-Ausbeute bei Verwendung kostengünstiger Ausgangsstoffe zugänglich zu machen.

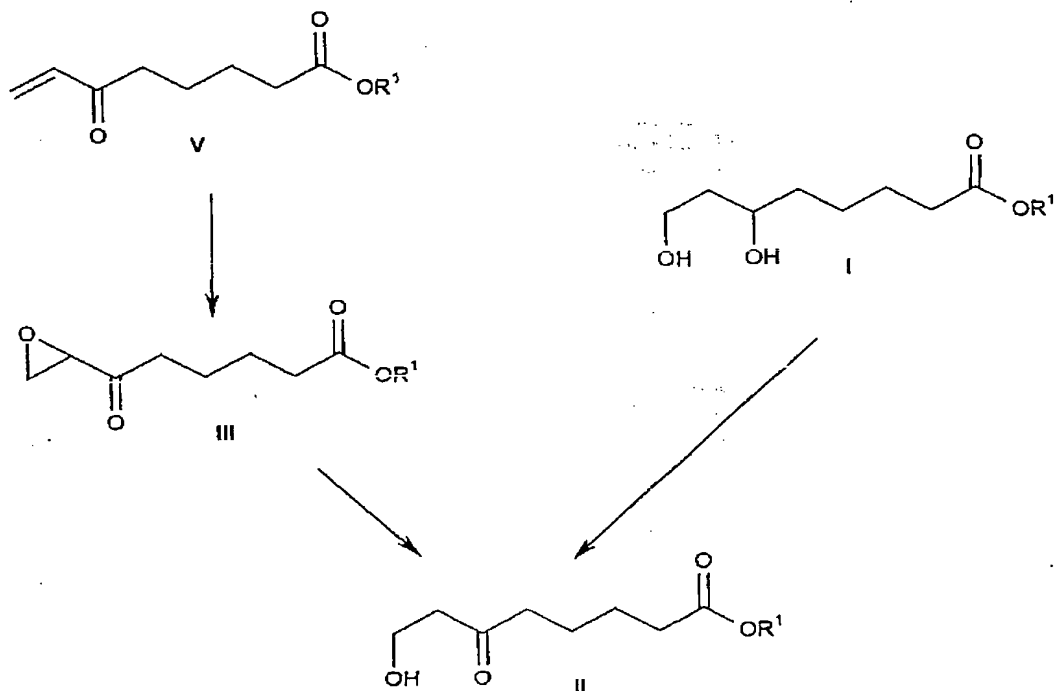
Beschreibung der Erfindung

[0010] Erfindungsgemäß gelingt dies durch asymmetrische chemokatalytische Hydrierung von 8-Hydroxy-6-oxo-octansäureestern der Formel II, bei der R^1 eine C_1 - C_{20} -Alkylgruppe, C_3 - C_{12} -Cycloalkylgruppe, C_7 - C_{12} -Aralkylgruppe oder eine ein- oder zweikernige Arylgruppe bezeichnet, in Gegenwart von Komplexen aus Ruthenium und optisch aktiven Phosphinen.

[0011] Die Verbindungen II sind neu und können durch selektive Hydrierung der 7,8-Epoxy-6-oxo-octansäureester III, vorzugsweise in Gegenwart von Platin-, Palladium- oder Nickel-Katalysatoren, gewonnen werden.

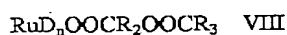
[0012] Die Herstellung der ebenfalls neuen 7,8-Epoxy-6-oxo-octansäureester III gelingt in hohen Ausbeuten durch Epoxidierung von 6-Oxo-7-octensäureestern der Formel V, vorzugsweise mittels Natriumpercarbonat in Methanol.

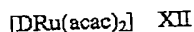
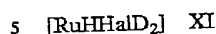
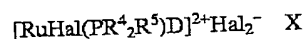
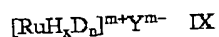
[0013] Die Verbindungen V sind bekannt und sind durch Eliminierung von Chlorwasserstoff aus 8-Chlor-6-oxo-octansäureestern, die als kostengünstige Ausgangsverbindungen für die kommerzielle Synthese von racemischer α -Liponsäure verwendet werden, erhältlich (M. W. Bullock et al., J. Am. Chem. Soc. 1954, 76, 1828).



[0014] Alternativ lassen sich racemische 6,8-Dihydroxyoctansäureester der Formel I durch regioselektive Oxydation der sekundären Hydroxygruppe, vorzugsweise mittels Natriumhypochlorit in Essigsäure, in Verbindungen der Formel II überführen. Die Herstellung von racemischen 6,8-Dihydroxyoctansäureestern der Formel I ist bekannt und kann u. a. ausgehend von Butadien und Essigsäure erfolgen (J. Tsuji et al., J. Org. Chem. 1978, 43, 3606).

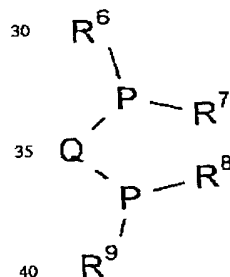
[0015] Von besonderem Interesse als Katalysatoren für die asymmetrische Hydrierung der Verbindungen II sind Ruthenium-Diphosphin-Komplexe. Als typisch aber nicht als Einschränkung seien die Rutheniumkomplexe der folgenden Formeln VI bis XII genannt:





worin:

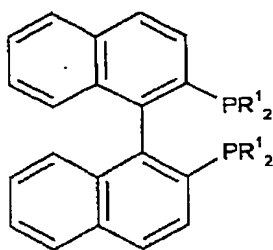
- 10 acac für Acetylacetonat steht,
 D für ein Diphosphin der allgemeinen Formel XIII steht,
 Hal für Halogen, insbesondere Iod, Chlor oder Brom steht,
 R² und R³ gleich oder verschieden sind und für Alkyl mit bis zu 9 C-Atomen, vorzugsweise bis zu 4 C-Atomen, welches
 15 gegebenenfalls substituiert ist durch Halogen, insbesondere Fluor, Chlor oder Brom oder für Phenyl stehen, welches ge-
 gebenenfalls durch Alkyl mit 1 bis 4 C-Atomen substituiert ist oder für eine α -Aminoalkylsäure mit vorzugsweise bis zu
 4 C-Atomen stehen, oder gemeinsam eine Alkylidengruppe mit bis zu 4 C-Atomen bilden,
 R⁴ und R⁵ jeweils gleich oder verschieden sind und für gegebenenfalls substituiertes Phenyl stehen, vorzugsweise sub-
 stituiert durch Alkyl mit 1 bis 4 C-Atomen oder Halogen,
 Y für Cl, Br, I, ClO₄, BF₄ oder PF₆ stehen,
 20 A für einen unsubstituierten oder substituierten Benzolring wie p-Cymol steht,
 L für einen neutralen Liganden wie Aceton, ein tertiäres Amin oder Dimethylformamid steht,
 n und m jeweils für 1 oder 2 stehen,
 x für 0 oder 1 steht,
 wobei in Formel IX n für 1 und m für 2 steht, wenn x = 0 bedeutet, und n für 2 und m für 1 steht, wenn x = 1 bedeutet.
 25 [0016] Die Komplexe der Formeln VI bis XII können nach an sich bekannten Methoden hergestellt werden (VI und XI:
 EP 174057 und J. P. Genet et al., Tetrahedron Asymmetry 1994, 5, 675; VII: EP 366390; VII: EP 245959 und
 EP 272787; IX: EP 256634; X: EP 470756; XII: P. Stahly et al., Organometallics 1993, 1467).
 [0017] Als optisch aktive Diphosphin-Liganden kommen Verbindungen der allgemeinen Formel XIII zur Anwendung:



XIII

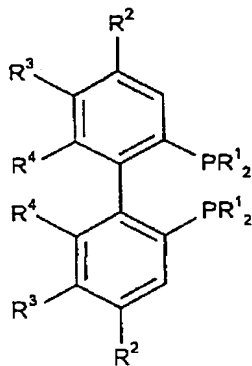
worin:

- Q für eine die beiden P-Atome verbrückende Gruppe mit 2 bis 24 Kohlenstoffatomen und gegebenenfalls 1 bis 4 Hete-
 roatomen, vorzugsweise O, S, N und Si, steht, wobei die Verbrückung von mindestens 2 der Kohlenstoffatome und ge-
 45 gebenenfalls 1 bis 4 der Heteroatome gebildet wird,
 R⁶–R⁹ jeweils gleich oder verschieden sind und für Alkylgruppen mit 1 bis 18 C-Atomen, Cycloalkylgruppen mit 5 bis 7
 C-Atomen oder Arylgruppen mit 6 bis 12 C-Atomen stehen.
 [0018] Als besonders bevorzugte, in enantiomerenreiner Form zum Einsatz kommende chirale Diphosphine können
 folgende Liganden als Beispiele aufgeführt werden:



BINAP : R¹= Phenyl

Tolyl-BINAP : R¹= p-Tolyl



BIMOP : R¹= Ph, R²= R⁴= Me, R³= OMe

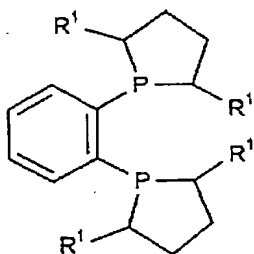
FUPMOP : R¹= Ph, R²= R⁴= CF₃, R³= OMe

BIFUP : R¹= Ph, R²= R⁴= CF₃, R³= H

BIPHEMP : R¹= Ph, R²= R³= H, R⁴= Me

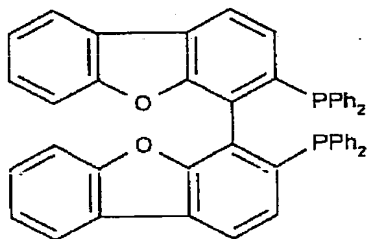
MeO-BIPHEP : R¹= Ph, R²= R³= H, R⁴= OMe

BICHEP : R¹= o-C₆H₁₁, R²= R³= H, R⁴= Me

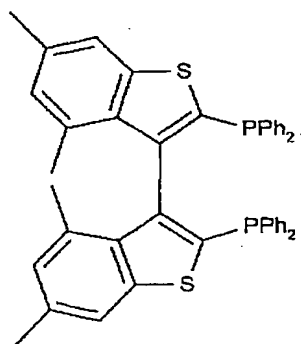


Me-DuPHOS : R¹= Me

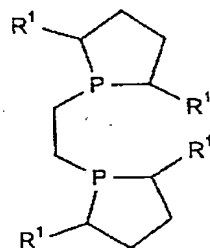
Et-DuPHOS : R¹= Et



BIBFUP

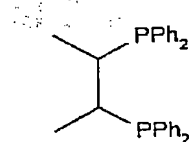


XIV



Me-BPE : R¹= Me

iPr-BPE : R¹= iPr



CHIRAPHOS

[0019] Die oben der Einfachheit halber als racemische Strukturen aufgeführten Liganden sind in ihren enantiomerenreinen Formen bekannte Verbindungen (BINAP: R. Noyori et al., J. Am. Chem. Soc. 1980, 102, 7932; BIMOP, FUPMOP, BIFUP: M. Murata et al., Synlett 1991, 827; BIBHEMP: R. Schmid et al., Helv. Chim. Acta 1988, 71, 697; MeO-BIPHEP: R. Schmid et al., Helv. Chim. Acta 1991, 74, 370; BICHEP: A. Miyashita et al., Chem. Lett. 1989, 1849; DuPHOS: M. Burk et al., Organometallics 1990, 9, 2653; BPE: M. Burk et al., J. Am. Chem. Soc. 1995, 117, 4423; BIBFUP: EP 643065; CHIRAPHOS: B. Bosnich et al., J. Am. Chem. Soc. 1977, 99, 6262; XIV: WO 96/01831).

[0020] Die asymmetrische Hydrierung der Verbindungen der Formel II in Gegenwart der oben beschriebenen optisch aktiven Ruthenium-Diphosphin-Komplexe der Formeln VI bis XII kann in geeigneten, unter den Reaktionsbedingungen inerten organischen Lösungsmitteln durchgeführt werden. Als solche können insbesondere genannt werden, Alkohole wie Methanol oder Ethanol, chlorierte Kohlenwasserstoffe wie Methylenchlorid oder Dichlorethan, cyclische Ether wie Tetrahydrofuran oder Dioxan, Ester wie z. B. Essigester, aromatische Kohlenwasserstoffe wie Benzol oder Toluol, oder auch Gemische hiervon und dergleichen. Zur Unterdrückung einer möglichen Ketalbildung beim Arbeiten in Alkoholen als Lösungsmittel können bis zu 10 Vol.-% Wasser zugesetzt werden. Die Substratkonzentrationen liegen vorzugsweise bei 5 bis 50 Vol.-%, insbesondere bei 20 bis 40 Vol.-%.

[0021] Die Umsetzungen können vorzugsweise bei Temperaturen von etwa 10°C bis 140°C, insbesondere von etwa 20°C bis 70°C und unter einem Wasserstoffdruck von etwa 1 bis 100 bar, insbesondere von 4 bis 50 bar, durchgeführt werden. Die Reaktionszeiten betragen im allgemeinen 2 bis 48 Stunden, meistens 6 bis 24 Stunden. Das molare Verhältnis zwischen Ruthenium in den Komplexen VI bis XII und den zu hydrierenden Verbindungen II liegt zweckmäßig zwischen etwa 0,001 und etwa 5 Mol.-%, vorzugsweise zwischen etwa 0,005 und etwa 0,2 Mol.-%.

[0022] In der Reaktion kann das gewünschte Enantiomer der Formel I durch Auswahl des optisch aktiven Diphosphinliganden der Formel XIII mit der entsprechenden Konfiguration erhalten werden. So führt beispielsweise die Verwendung von (R)-(+)-BINAP zu Produkten der Formel (R)-I, der Einsatz von (S)-(-)-BINAP zu Produkten der Formel (S)-I. [0023] Die Verbindungen (S)-I und (R)-I dienen zur Herstellung der enantiomerenreinen α -Liponsäuren der Formel IV, indem diese auf bekanntem Wege (J. D. Gopalan et al., Tetrahedron Lett. 1985, 2535):

- a) in organischer Lösung mit einem Sulfonsäurechlorid und einer tertiären Stickstoffbase in den Bissulfonsäureester von I überführt werden,
- b) diese Verbindung in einem polaren Lösungsmittel mit Schwefel und einem Alkalimetallsulfid zum α -Liponsäureester umgesetzt wird und
- c) dieser Ester gewünschtenfalls in das jeweilige reine Enantiomer der α -Liponsäure überführt wird. Dabei wird ausgehend von den Verbindungen (R)-I die (S)-(-)- α -Liponsäure und ausgehend von den Verbindungen (S)-I die (R)-(+)- α -Liponsäure erhalten.

[0024] Die nach dem erfindungsgemäßen Verfahren hergestellten Verbindungen (R)-I und (S)-I sowie (R)-(+)-IV und die (S)-(-)-IV weisen in der Regel einen hohen Enantiomerenüberschuß auf, entsprechend einer optischen Ausbeute von 90 bis 99%.

[0025] Die Enantiomerenverhältnisse werden direkt durch chirale HPLC oder GC an optisch aktiven Säulen gemessen.

[0026] Die vorliegende Erfindung ermöglicht es, die enantiomerenreinen 6,8-Dihydroxyoctansäureester der allgemeinen Formel I ($R^1 = C_1-C_{20}$ -Alkyl, C_3-C_{12} -Cycloalkyl, C_7-C_{12} -Aralkyl oder ein- oder zweikerniges Aryl) als Zwischenprodukte zur Herstellung der enantiomerenreinen α -Liponsäuren der Formel IV auf wirtschaftliche Weise in hohen chemischen und optischen Ausbeuten zugänglich zu machen.

[0027] Die nachfolgenden Beispiele erläutern die Erfindung, ohne diese zu beschränken.

Beispiel 1

[0028] In ein 20 ml-Schlenkgefäß wurden unter Argon 43,5 mg (0,087 mmol) $[RuCl_2(C_6H_6)_2]$, 113,7 mg (0,183 mmol) (R)-BINAP und 3 ml Dimethylformamid gegeben. Die rötlichbraune Suspension wurde 10 min auf 100°C erhitzt. Die nunmehr klare Lösung wurde abgekühlt und im Vakuum (1 bis 0,1 mmHg) bei 50°C unter starkem Rühren über einen Zeitraum von 1 h eingeeengt. Der verbliebene orangebraune Feststoff wurde in 1 ml Tetrahydrofuran aufgenommen und kam so als Ru-(R)-BINAP-Katalysator in den asymmetrischen Hydrierungen zum Einsatz.

Beispiel 2

[0029] In ein 20 ml-Schlenkgefäß wurden unter Argon 43,5 mg (0,087 mmol) $[RuCl_2(C_6H_6)_2]$, 113,7 mg (0,183 mmol) (S)-BINAP und 3 ml Dimethylformamid gegeben. Die rötlichbraune Suspension wurde 10 min auf 100°C erhitzt. Die nunmehr klare Lösung wurde abgekühlt und im Vakuum (1 bis 0,1 mmHg) bei 50°C unter starkem Rühren über einen Zeitraum von 1 h eingeeengt. Der verbliebene orangebraune Feststoff wurde in 1 ml Tetrahydrofuran aufgenommen und kam so als Ru-(S)-BINAP-Katalysator in den asymmetrischen Hydrierungen zum Einsatz.

Beispiel 3

[0030] Ein 100 ml-Autoklav wurde unter Argon mit 3,8 g (20 mmol) 8-Hydroxy-6-oxo-octansäuremethylester, mit der unter Beispiel 1 hergestellten Ru-(R)-BINAP-Katalysatorlösung und mit 20 ml sauerstofffreiem Methanol beladen. Die Hydrierung wurde bei 60°C, einem konstanten Druck von 40 bar reinem H_2 und unter intensivem Rühren 20 Stunden durchgeführt. Nach Beendigung der Reaktion wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abdestilliert. Man erhielt nach Reinigung des Rückstands durch Säulenchromatographie (Kieselgel, Ethylacetat/n-Hexan) 3,2 g (85%) (R)-6,8-Dihydroxyoctansäuremethylester mit einem Enantiomerenüberschuß von 96% (chirale GC).

Beispiel 4

[0031] Ein 100 ml-Autoklav wurde unter Argon mit 3,8 g (20 mmol) 8-Hydroxy-6-oxo-octansäuremethylester, mit der unter Beispiel 2 hergestellten Ru-(S)-BINAP-Katalysatorlösung und mit 20 ml sauerstofffreiem Methanol beladen. Die Hydrierung wurde bei 60°C, einem konstanten Druck von 40 bar reinem H_2 und unter intensivem Rühren 20 Stunden durchgeführt. Nach Beendigung der Reaktion wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abdestilliert. Man er-

DE 100 36 516 A 1

hielt nach Reinigung des Rückstands durch Säulenchromatographie (Kieselgel, Ethylacetat/n-Hexan) 3,1 g (82%) (S)-6,8-Dihydroxyoctansäuremethylester mit einem Enantiomerentüberschuß von 96% (chirale GC).

Beispiel 5

[0032] Zu 16,6 g (87 mmol) 6,8-Dihydroxyoctansäuremethylester in 200 ml Eisessig wurden bei Raumtemperatur 100 ml wässrige Natriumhypochlorit-Lösung (10–13% aktives Chlor) über einen Zeitraum von 45 Minuten zugegeben. Nach weiteren 3 Stunden Rühren bei Raumtemperatur wurden zur Vernichtung von überschüssigem Natriumhypochlorit 180 ml Isopropanol zugefügt und 10 Minuten gerührt. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch in 1200 ml Wasser gegeben und mehrmals mit Methylenchlorid extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit kaltgesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen. Nach Trocknen über Natriumsulfat wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abdestilliert. Man erhielt 13,0 g (80%) 8-Hydroxy-6-oxo-octansäuremethylester.
¹³C NMR (CDCl₃): δ = 23.4, 25.3, 34.0, 42.8, 45.2, 51.7, 57.9, 174.1, 211.0

Beispiel 6

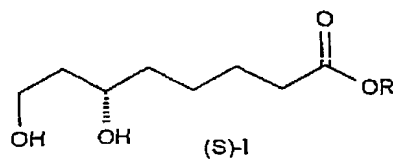
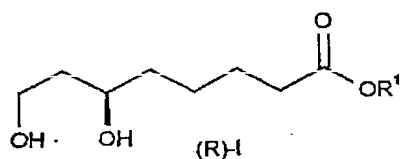
[0033] Ein 100 ml-Autoklav wurde unter Argon mit 9,4 g (50 mmol) 7,8-Epoxy-6-oxo-octansäuremethylester, mit 0,4 g Platin(IV)-oxid-Katalysator und mit 50 ml Ethylacetat beladen. Die Hydrierung wurde bei 20°C, einem konstanten Druck von 50 bar reinem H₂ und unter intensivem Rühren 16 Stunden durchgeführt. Nach Beendigung der Reaktion wurde der Katalysator abfiltriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abdestilliert. Man erhielt nach Reinigung des Rückstands durch Säulenchromatographie (Kieselgel, Ethylacetat/n-Hexan) 6,3 g (67%) 8-Hydroxy-6-oxo-octansäuremethylester.

Beispiel 7

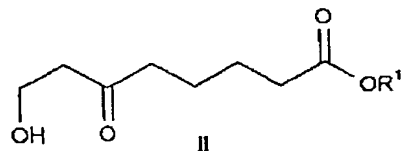
[0034] Zu 13,9 g (82 mmol) 6-Oxo-7-octansäuremethylester in 210 ml Methanol wurden unter Rühren bei Raumtemperatur 39,1 g (250 mmol) Natriumpercarbonat in vier Portionen über einen Zeitraum von 2 Stunden zugegeben. Nach einer weiteren Stunde Rühren bei Raumtemperatur wurde das Reaktionsgemisch in 1000 ml Wasser gegeben und mehrmals mit Methylenchlorid extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser gewaschen. Nach Trocknen über Natriumsulfat wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abdestilliert. Man erhielt 13,5 g (88%) 7,8-Epoxy-6-oxo-octansäuremethylester.
¹³C NMR (CDCl₃): δ = 21.8, 23.2, 32.4, 41.5, 50.1, 57.4, 66.5, 172.5, 207.4

Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I

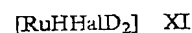
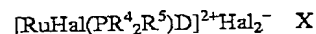
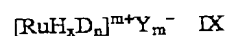
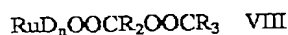


in der R¹ eine C₁-C₂₀-Alkylgruppe, C₃-C₁₂-Cycloalkylgruppe, C₇-C₁₂-Aralkylgruppe oder eine ein- oder zweiker-
nige Arylgruppe bedeutet, **dadurch gekennzeichnet**, dass man ein Keton der Formel II



in der R¹ die obige Bedeutung hat, asymmetrisch hydriert.

2. Verfahren gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man die asymmetrische Hydrierung in Gegenwart eines Ruthenium-Diphosphin-Komplexes der Formeln VI bis XII durchführt:



[DRu(acac)₂] XII

worin:

acac für Acetylacetonat steht,

D für ein Diphosphin der allgemeinen Formel XIII steht,

Hal für Halogen, insbesondere Iod, Chlor oder Brom steht,

R² und R³ gleich oder verschieden sind und für Alkyl mit bis zu 9 C-Atomen, vorzugsweise bis zu 4 C-Atomen, welches gegebenenfalls substituiert ist durch Halogen, insbesondere Fluor, Chlor oder Brom oder für Phenyl stehen,welches gegebenenfalls durch Alkyl mit 1 bis 4 C-Atomen substituiert ist oder für eine α -Aminoalkylsäure mit vorzugsweise bis zu 4 C-Atomen stehen, oder gemeinsam eine Alkylidengruppe mit bis zu 4 C-Atomen bilden,R⁴ und R⁵ jeweils gleich oder verschieden sind und für gegebenenfalls substituiertes Phenyl stehen, vorzugsweise substituiert durch Alkyl mit 1 bis 4 C-Atomen oder Halogen,Y für Cl, Br, J, ClO₄, BF₄ oder PF₆ stehen,

A für einen unsubstituierten oder substituierten Benzolring wie p-Cymol steht,

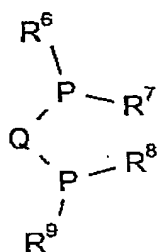
L für einen neutralen Liganden wie Aceton, ein tertiäres Amin oder Dimethylformamid steht,

n und m jeweils für 1 oder 2 stehen,

x für 0 oder 1 steht,

wobei in Formel IX n für 1 und m für 2 steht, wenn x = 0 bedeutet, und n für 2 und m für 1 steht, wenn x = 1 bedeutet,

und als optisch aktive Diphosphin-Liganden D Verbindungen der allgemeinen Formel XIII



XIII

worin:

Q für eine die beiden P-Atome verbrückende Gruppe mit 2 bis 24 Kohlenstoffatomen und gegebenenfalls 1 bis 4 Heteroatomen, vorzugsweise O, S, N und Si, steht, wobei die Verbrückung von mindestens 2 der Kohlenstoffatome und gegebenenfalls 1 bis 4 der Heteroatome gebildet wird,

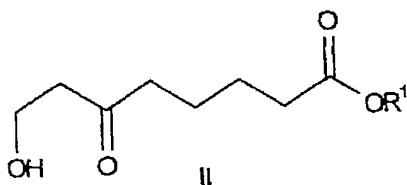
R⁵-R⁹ jeweils gleich oder verschieden sind und für Alkylgruppen mit 1 bis 18 C-Atomen, Cycloalkylgruppen mit 5 bis 7 C-Atomen oder Arylgruppen mit 6 bis 12 C-Atomen stehen,

zur Anwendung kommen.

3. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 1 bis 2, dadurch gekennzeichnet, dass man die asymmetrische Hydrierung bei Temperaturen von etwa 10°C bis etwa 140°C und unter einem Druck von etwa 1 bis 100 bar durchführt.

4. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 1 bis 2, dadurch gekennzeichnet, dass man die asymmetrische Hydrierung bei Reaktionszeiten von 2 bis 48 Stunden bei einem molaren Verhältnis zwischen Ruthenium in den Komplexen VI bis XII und den zu hydrierenden Verbindungen II zwischen etwa 0,001 und etwa 5 Mol% durchführt.

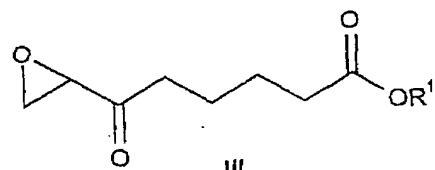
5. 8-Hydroxy-6-oxo-octansäureester der allgemeinen Formel II



II

in der R¹ eine C₁-C₂₀-Alkylgruppe, C₃-C₁₂-Cycloalkylgruppe, C₇-C₁₂-Aralkylgruppe oder eine ein- oder zweiker-nige Arylgruppe bezeichnet.

6. 7,8-Epoxy-6-oxo-octansäureester der allgemeinen Formel III

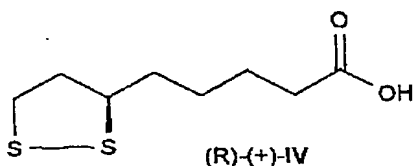


III

in der R¹ eine C₁-C₂₀-Alkylgruppe, C₃-C₁₂-Cycloalkylgruppe, C₇-C₁₂-Aralkylgruppe oder eine ein- oder zweiker-nige Arylgruppe bezeichnet.

DE 100 36 516 A 1

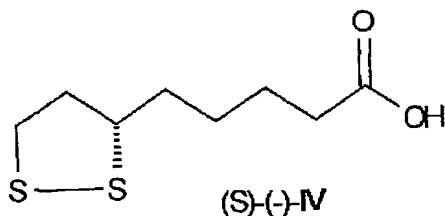
7. Verfahren zur Herstellung von (R)-(+)- α -Liponsäure der Formel (R)-(+)-IV



dadurch gekennzeichnet, dass man die Verbindungen II gemäß Anspruch 1 asymmetrisch zu den Verbindungen (S)-I hydriert und diese auf bekanntem Weg

- a) in organischer Lösung mit einem Sulfonsäurechlorid und einer tertiären Stickstoffbase in den Bissulfonsäureester von (S)-I überführt,
- b) die in Schritt a) erhaltene Verbindung in einem polaren Lösungsmittel mit Schwefel und einem Alkalimetallsulfid zum (R)-(+)- α -Liponsäureester umsetzt und
- c) dieser Ester gewünschtenfalls in die (R)-(+)- α -Liponsäure überführt wird.

8. Verfahren zur Herstellung von (S)-(-)- α -Liponsäure der Formel (S)-(-)-IV



dadurch gekennzeichnet, dass man die Verbindungen II gemäß Anspruch 1 asymmetrisch zu den Verbindungen (R)-I hydriert und diese auf bekanntem Weg

- a) in organischer Lösung mit einem Sulfonsäurechlorid und einer tertiären Stickstoffbase in den Bissulfonsäureester von (R)-I überführt,
- b) die in Schritt a) erhaltene Verbindung in einem polaren Lösungsmittel mit Schwefel und einem Alkalimetallsulfid zum (S)-(-)- α -Liponsäureester umsetzt und
- c) dieser Ester gewünschtenfalls in die (S)-(-)- α -Liponsäure überführt wird.

This Page Blank (uspto)